

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-112077

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)5月30日

C 07 D 473/34

A 61 K 31/52

31/70

C 07 F 9/65

C 07 H 19/167

ADN

6664-4C

7252-4C

7252-4C

G-7009-4H

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 5 (全21頁)

⑮ 発明の名称 8-置換されたヌクレオシド及びプリン誘導体

⑯ 特 願 昭60-208571

⑰ 出 願 昭60(1985)9月20日

優先権主張 ⑱ 1984年9月20日 ⑲ イタリア(I T) ⑳ 22739A/84

㉑ 発 明 者 シルバノ・カサディオ イタリア国20100ミラノ・ピアタンタルデーニ19

㉒ 発 明 者 ドウツチヨ・ファバー イタリア国22100コモ・ピアリバモンテ5

㉓ 発 明 者

ラ

㉔ 発 明 者 アメデオ・オモデイ イタリア国27058ボゲーラ(バビア)・ピアババジオバーニ71

㉕ 発 明 者 エツイオ・パント イタリア国20100ミラノ・ピアサボナ102

㉖ 出 願 人 ピエレル・ソチエタ・ イタリア国80100ナポリ・ピアデプレティス88

ベル・アチオニ

㉗ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉

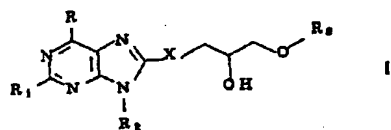
## 明 細 書

## 1 発明の名称

8-置換されたヌクレオシド及びプリン誘導体

## 2 特許請求の範囲

## 1. 一般式



式中、Rは対応する互変体型において可能なアミノ基またはヒドロキシ基を表わし、

R<sub>1</sub>は水素原子またはアミノ基であり、

R<sub>2</sub>は水素原子またはβ-D-リゴフラノシル基であり、該C-5'における第一ヒドロキシ基は、アシルが脂肪族、芳香族または複素環式カルボン酸から誘導され得るアシルオキシ基、カルバミルオキシ基またはモノ-、ジ-もしくはトリ-ホスファート基で置換されていてもよく、そしてC-2'及びC-5'における2個の第二ヒドロキシ基は、アシルが芳香族カルボン酸から誘導されるアシルオキシ基またはカルバミルオキシ基で置換されていてもよく、

R<sub>3</sub>は随時置換されていてもよいアリールまたは単環式ヘテロアリール残基であり、そしてXは硫黄または酸素原子である、

の化合物、その純粋な異性体またはあらゆる割合におけるその混合物。

2 Rがアミノであり、そしてR<sub>1</sub>が水素であるか、またはRが水素でありそしてR<sub>1</sub>がアミノまたは水素であり、

R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>が特許請求の範囲第1項に定義した通りであり、そして

Xが硫黄または酸素原子である、

特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 Rがアミノであり、R<sub>1</sub>が水素であり、R<sub>2</sub>が特許請求の範囲第2項に定義した通りであり、R<sub>3</sub>が随時置換されていてもよいアリール残基であり、そしてXが硫黄原子である特許請求の範囲

第2項記載の化合物。

4. 8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル )  
フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] テオ }  
アデノシンである特許請求の範囲第3項記載の化  
合物。

5. 6 - アミノ - 8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキ  
シカルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プ  
ロピル ] テオ } プリンである特許請求の範囲第5  
項記載の化合物。

6. 8 - { [ [ 5 - ( 4 - ( 2 - メチルプロポ  
キシ ) カルボニル ) フエノキシ - 2 - ヒドロキシ ]  
プロピル ] テオ } アデノシンである特許請求の範  
囲第5項記載の化合物。

2. 式  $R_1O-CH_2-CH(OR')-CH_2-XH$ 、但し、  
 $R_1$ 、及び  $X$  は特許請求の範囲第1項記載の意味を  
有し、そして  $R'$  はヒドロキシ官能基の容易に除  
去し得る保護基である、の化合物を対応する8-  
プロモプリン誘導体、但し、 $X$  が酸素である場合  
には、該ヒドロキシ及びアミノ基は保護されてい  
る、と反応させ、次に保護基を除去することを特

徴とする特許請求の範囲第1項記載の化合物の製  
造方法。

8. 対応する8-メルカプトプリン誘導体を有  
極性のプロトン性または非プロトン性有機溶媒の  
存在下において且つ好ましくは塩基性触媒として  
第三アミンの存在下において式  $R_1OCH_2-\underset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{CH}}}-CH_2$

のエポキシドと反応させることを特徴とする式1、  
 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、及び  $R_4$  は特許請求の範囲第1項  
に定義した通りであり、そして  $X$  は硫黄原子であ  
る、の化合物の製造方法。

9. 活性成分として特許請求の範囲第1項記載  
の化合物を含んでなる薬剤組成物。

10. 投与単位形態当り活性成分200~  
500mgを含有する経口投与に通ずる特許請求の  
範囲第9項記載の組成物。

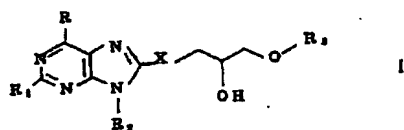
11. 抗過脂肪血症組成物の製造において特許  
請求の範囲第1項記載の化合物の使用。

### 5. 発明の詳細な説明

本発明は抗過脂肪血症剤 (antihyper-

lipaemic) として有用な新規な8-置換され  
たヌクレオシド及びプリン誘導体、その製造方法  
及びこれらを含む薬剤組成物に関する。

本発明の新規な8-置換されたヌクレオシド及  
びプリン誘導体は一般式



式中、 $R$  は対応する互変体型において可能なア  
ミノ基またはヒドロキシ基であり、  
 $R_1$  は水素またはアミノ基であり、  
 $R_2$  は水素または  $\beta$ -D-リボフラノシル基で  
あり、該5'-位置における第一ヒドロキシ基  
は、アシル部分が脂肪族芳香族または複素環式  
カルボン酸から誘導され得るアシルオキシ基、  
カルバモイルオキシ基またはモノ-、ジ-もし  
くはトリ-ホスフェート基で置換されていても  
よく、そして3'-及び2'-位置における第

二ヒドロキシ基は、アシル部分が芳香族カルボ  
ン酸から誘導されるアシルオキシ基またはカル  
バモイルオキシ基で置換されていてもよく、  
 $R_3$  は随時置換されていてもよいアリールまた  
は単環式ヘテロアリール基であり、そして  
 $X$  は硫黄または酸素である、  
によつて変換することができる。

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、  
「脂肪族カルボン酸」なる用語は炭素原子2~  
20個を含む直鎖状または分枝鎖状の飽和または  
不飽和脂肪族カルボン酸とみなし、本発明の好ま  
しい具体例によれば、炭素原子2~6個を有する  
直鎖状または分枝鎖状の飽和脂肪族カルボン酸、  
例えば酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、イソバレ  
リアン酸等を示す。

「芳香族カルボン酸」なる用語は安息香酸及び  
フェニル環が置換される安息香酸誘導体、例えば  
2-、3-または4-メチル安息香酸、2-、3-  
または4-クロロ安息香酸、5、5-ジメチル  
安息香酸、2-、3-または4-メトキシ-安息

香酸、3,4,5-トリメトキシ-安息香酸等を実質的に示す。

「複素環式カルボン酸」なる用語は複素環式環が窒素、酸素及び硫黄から独立に選ばれるヘテロ原子1個または2個を含む単環式の5-または6-員環である複素環式カルボン酸を示し、好ましくはピリジンカルボン酸の位置異性体、更に好ましくは5-ピリジンカルボン酸またはニコチン酸、ピラジンカルボン酸、フランカルボン酸等とみなす。

「随時置換されていてもよいアリールまたは単環式ヘテロアリール基」なる用語はフェニル環基或いはN、O及びSから独立に選ばれるヘテロ原子1個またはそれ以上を含む5-または6-員のヘテロアリール環基、例えば随時1〜3個の置換基をもつていてもよいピリジル、ピラジニル、ピリミジル、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル及び1,2,4-トリアゾリルを示す。例として、適当な置換基は各々独立に(C<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>〜C<sub>4</sub>)アルケニル、ヒドロキシ、

(C<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>)アルコキシ、アシルオキシ、(C<sub>2</sub>〜C<sub>4</sub>)アルケニルオキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、モノ-及びジ-(C<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>)アルキルアミノ、モノ-及びジ-アシルアミノ、カルボキシ、(C<sub>1</sub>〜C<sub>10</sub>)アルコキシカルボニル、ベンゾイルオキシカルボニル、ジアルキルアミノエトキシカルボニル、アシルアミノエトキシカルボニル、(C<sub>2</sub>〜C<sub>10</sub>)アルケニルオキシカルボニル、ヘテロシクロオキシカルボニル、ヘテロサイクリルアルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ-及びジ-(C<sub>1</sub>〜C<sub>4</sub>)アルキルカルバミル、シアノ、トリフルオロメチル等から選ぶことができ、ここで、これらの置換基並びに該部分に含まれる他の置換基における「アルキル」、「アルケニル」、「アルコキシ」及び「アルケニルオキシ」部分はまた置換されていてもよい。

本発明の化合物の好ましい群は、R<sub>1</sub>がアミノであり、そしてR<sub>2</sub>が水素であるか、或いはR<sub>1</sub>がヒドロキシであり、そしてR<sub>2</sub>がアミノまたは水素であり、R<sub>3</sub>が水素またはヒドロキシ基が前記の

如く誘導され得るβ-D-リボフラノシルであり、そしてR<sub>1</sub>及びXが上に定義した通りである式Iの化合物からなる。

本発明の化合物の最も好ましい群は、R<sub>1</sub>がアミノであり、R<sub>2</sub>が水素であり、R<sub>3</sub>が水素またはヒドロキシ基が前記の如く誘導され得るβ-D-リボフラノシル基であり、R<sub>4</sub>が随時置換されていてもよいアリール環基であり、そしてXが硫黄原子である式Iの化合物からなる。

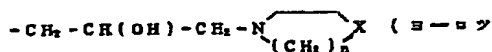
上記式Iにおいて、ヒドロキシ基置換基をもつ側鎖における炭素原子はRまたはS立体配置を有することができる。従つて、本発明は単一の純粋な異性体及びそのあらゆる割合における混合物の双方からなることを理解されたい。

本発明の化合物は顕著な抗過脂肪血症活性を与える。

2-, 6-, 8-及び9-位置において個々に置換されたプリン誘導体は、例えば抗ウイルス剤(例えばベルギー国特許第833006号並びにヨーロッパ特許出願第A-9154号及び同第A

-85424号参照)、気管支拡張剤(例えば米国特許第3862189号参照)、制癌剤(例えば米国特許第3258207号及びオランダ国特許出願第67/09151号参照)、或いは降圧剤(例えばオランダ国特許出願第64/10101号参照)として異なる薬理学的活性を有することが特許並びに公開された文献において公知である。

更に、2-, 6-及び8-位置に個々に置換される、但し9-位置に基-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH(OH)-COOR〔例えば次の特開昭46/59552号〔ファーム・ドック(Farmdoc 757248)〕、特開昭47/19272号(Farmdoc 37358T)、特開昭47/24059号(Farmdoc 44182T)、特開昭48/01678号(Farmdoc 5084U)、特開昭48/01679号(Farmdoc 5085U)、特開昭48/16519号(Farmdoc 50279U)、特開昭50/22059号(Farmdoc 56485W)及びベルギー国特許第737949号参照〕または基



パ特許出願公開明細書第A-52964号参照)の存在によつて特徴づけられる低コレステリン血症活性(hypocholesteremic activity)を主張する一連のアリン誘導体がある。

本発明の化合物は当該分野に精通せる者にとつては容易に利用できる普通の方法によつて製造することができる。しかしながら、新規な8-置換されたアリン誘導体またはヌクレオシドの一般的製造方法は対応する8-プロモ-アリン誘導体またはヌクレオシドを式  $\text{R}_1\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OR}')$   $-\text{CH}_2-\text{XH}$ 、但し  $\text{R}_1$ 、及び  $\text{X}$  は上に定義した通りであり、そして  $\text{R}'$  は反応終了時に容易に除去し得るヒドロキシ官能基の保護基である、の化合物と反応させることにより、8-位置に側鎖を導入することからなる。

$\text{X}$  が酸素原子を挟む場合、遊離ヒドロキシ基、及びまた好ましくは出発アリンまたはヌクレオシド基上のアミノ基は、競合する副反応または基質

の不活性化を避けるために、保護されなければならない。

本発明の新規化合物の合成において殊に有利性をもたらすヒドロキシ官能基の保護基は例えば環式エーテル、殊にテトラヒドロピラニル、トリチル及びジメトキシトリチルである。該保護基は一般に酸性触媒、例えばp-トルエンスルホン酸の存在下において、有極性の非プロトン性有機溶媒、例えば1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、酢酸エチル等を用いて普通の方法によつて導入される。

これとは反対に、C-2'及びC-3'における双方のヒドロキシ基の同時保護を望む場合、ヌクレオシド基を好ましくはアセトン及び無水p-トルエンスルホン酸と反応させ、かくしてリボースを対応するアセトニドにおける隣接ジオールに転化する。

アミノ基の保護に対して本発明の方法において適当に使用し得る試薬はシリル誘導体、殊にトリメチルシリルまたはジメチルメープチルシリルハ

ライド及びジメチルホルムアミドジメチルアセタールである。後者の試薬が好ましく、その理由は、ジメチルホルムアミド中でアリン塩基のジメチルホルムアミドジメチルアセタールによる保護反応はほとんど定量的収量を与え、そして容易に行うことができるためである。

特に指示していないか、または本明細書に記載していないヒドロキシ及びアミノ官能基の双方の他の保護基を本発明の方法において適当に使用することができ、その使用は本発明の範囲内に含まれることを理解すべきである。

可能ならば保護された8-プロモアリンまたはヌクレオシド誘導体及び式  $\text{R}_1\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OR}')\text{CH}_2-\text{XH}$  の化合物間の縮合反応は、好ましくは双極性の非プロトン性溶媒、例えばジメチルホルムアミド、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等中で、強塩基、例えば水素化ナトリウム、ブチルリチウム、フェニルリチウムまたはカリウムメ-プチレートが存在下において行われる。

$\text{X}$  が硫黄原子を挟む場合、この反応はプロトン性溶媒、例えばアルコールまたは水中で、塩和な塩基、例えば水酸化ナトリウムもしくはカリウム、ナトリウムもしくはカリウムアルコレートまたは炭酸ナトリウムもしくはカリウムによつて十分に行うことができる。

反応過程を普通のクロマトグラフ法(HPLC, i.e.)によつて監視し、反応終了時に、得られた生成物を回収し、存在するならば、保護基を除去する。ヒドロキシ及びアミノ基の双方の同時脱保護を行う適当な方法は水性またはアルコール性溶媒中に置留で希硫酸による酸加水分解である。

脱保護前または後に行うことができる得られた生成物の精製に関して、適当な方法は普通の結晶化及びクロマトグラフ法(カラムクロマトグラフィー及び分取型HPLC)からなる。 $\text{X}$  が硫黄原子である場合、殊に有利な別法は、一例として、対応する8-プロモアリンを水性溶媒中で硫化ナトリウムとの反応または塩基性有機溶媒中で硫化水素との反応によつて容易に得られる8-メルカ

プトプリンまたはヌクレオシド誘導体を式

$$R_1OCH_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{CH}}-CH_2 \quad \text{但し、} R_1 \text{ は上に定換した}$$

通りである、のエポキシドと反応させることからなる。

この場合、反応は有極性のプロトン性または非プロトン性有機溶媒、例えばアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の存在下において、好ましくは障害された第三アミン類、例えばトリエチルアミン、2,6-ルチゾン、ピリジン等からなる群より典型的に選ばれる塩基性触媒の存在下において行われる。

プリンまたはヌクレオシド基質に対して等モル量で用いることができるエポキシドを一般にやや過剰量(10乃至50モル当りの範囲)で用いる。この反応は好ましくは室温乃至100℃間の温度、好ましくは低級アルカノール、例えばエタノール、イソプロパノール等の還流温度で行われる。

反応過程をクロマトグラフィー(tlc または HPLC)で、出発8-メルカプトプリンまたは

ヌクレオシド誘導体の消失をモニタリングすることによつて監視する。反応は一般に、使用可能な基質及び触媒に応じて、1〜24時間の範囲で完了する。反応終了時に、結晶した生成物をろ過によつて、または触媒を蒸発させて回収し、適当な溶媒または触媒混合物から結晶化によつて、或いはクロマトグラフィーによつて精製する。

典型的には、得られる生成物は、ヒドロキシ基をもつ側鎖の炭素原子において反対の立体配位を有する2種のジアステレオマー混合物である。

しかしながら、時にはくり返し結晶化によつて2種の異性体の一方により富んだ混合物を誘導することができ、従つて光学的純度を高めることができる。

また単一の純粋な異性体を得るために使用し得る方法は異性体分離の普通の方法、例えばキラル(chiral)カラムにおけるクロマトグラフィー、光学的活性剤による誘導体の生成、及びかくして得られるジアステレオマーの分離、または立体選択的合成である。

最後の観点に関して、キラルエポキシドによる反応を介して新規な生成物の合成は立体選択的合成に対して殊に適する。しかしながら、特に所望の化合物に応じて、当該分野に精通せる化学者にとつては他の方法を工夫することができる。

出発物質に関して、8-プロモプリン類または8-プロモヌクレオシド類は、エム・イケハラ(M. Ikahara)等により、テトラヘドロン(Tetr.)26、4251頁(1970)に記載された方法に従つて、緩衝された溶液中でBr<sub>2</sub>による臭素化を介して対応する市販のプリン類またはヌクレオシド類から容易に製造される。

式  $R_1OCH_2-\underset{\text{O}}{\underset{|}{CH}}-CH_2XH$  の化合物は、例えば未知であつても、アルキルメルカプタン( $X=-S-$ )またはグリコール( $X=-O-$ )の合成化学において公知の方法に従つて容易に製造され、一方、エポキシド類は好ましくは、反応中に生成する塩化水素の受容体の存在下においてエピクロヒドリンと化合物R<sub>1</sub>OHとの反応を介して製造される。

最後に、R<sub>1</sub>が水素原子である式1の化合物は、9-位置に水素原子をもつ対応するプリン塩基から出発して、或いは希塩酸で加水分解することにより、式1の対応する化合物からリボシル基を除去して製造することができる。同様に、式1の成る化合物は、式1の範囲内にある他の化合物の化学修飾によつて有利に製造することができる。例として、R<sub>1</sub>の置換基としてカルボキシ基をもつ化合物は、アルコキシカルボニル基をもつ対応する化合物の塩基性加水分解によつて製造することができ、そしてまたこれらのものを様々なアルコールまたはアミン類と反応させて対応するエステルまたはアミド類を生成させることができる。さらに他の例において、R<sub>1</sub>がヒドロキシ基としてR<sub>1</sub>が水素である式1の化合物は、R<sub>1</sub>がアミノ、R<sub>1</sub>が水素である対応する式1の化合物の硝酸処理によつて得られる。

リボシルヒドロキシ基が誘導される出発8-メルカプトヌクレオシドは普通のエステル化法によつて対応する8-メルカプトヌクレオシドから製

造される。

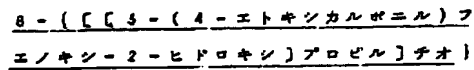
第一ヒドロキシ基がエステル化された、或いは第一ヒドロキシ基が2個の第二ヒドロキシ基と異なつてエステル化された式Iの化合物を望む場合、反応終了時に容易に除去し得る保護基によつて2個の第二ヒドロキシ官能基をプロテクトする必要がある、好ましくはこれらのものを対応するアセトニドに転化し、次に第一ヒドロキシ基に誘導し、最後に2個の遊離ヒドロキシ基にし、必要に応じて、この基を更に適当に反応させることができる。

リボシル部分の2個の第二ヒドロキシ基の保護は具象原子を導入し、これを-SH基で置換する前にまたは別法としてその後に行つてもよく、一方、第一ヒドロキシ基の誘導はメルカプト基を導入した後に行われ、2個の第二ヒドロキシ基の脱保護はエポキシドとの反応前または後に行うことができる。

以下の実施例は本発明の化合物の或るもの及びその製造方法を更に詳細に説明するものであるが、

但し、いずれの場合も、本発明の範囲を限定するものと解釈してはならない。

#### 実施例 1



#### アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(45g、150ミリモル)をエチルアルコール(750ml)に溶解し、得られた溶液に1-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(56.8g、166ミリモル)及び2,6-ルチジン(約70滴)を加えた。

反応混合物を還流温度で2時間加熱し、次に氷浴で処理した。熱時通過後、反応混合物を2時間撹拌し、次に一夜放置した。沈殿した結晶性生成物を回収し、エタノールで十分に洗浄し、次に乾燥した。かくして、次の特性を有する表題化合物(44g)が得られた：

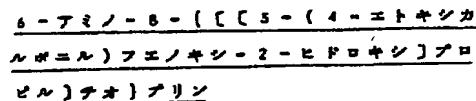
融点155~157℃；

$[\alpha]_D = -4.55^\circ$  (c=1, MeOH中)；

DSCにおいて145℃及び158℃で2つの溶融吸熱反応。

母液を少量量に濃縮し、酢酸エチルの添加によつて化合物を沈殿させた後、表題化合物の追加分(22g)を回収した。

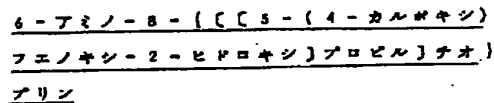
#### 実施例 2



8-メルカプト-アデニン(5g、30ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(10g、45ミリモル)、ジメチルホルムアミド(100ml)及びピリジン(20ml)の混合物を撹拌しながら50~40℃に24時間加熱し、次に濁った溶液をセライト上でエタノールで洗浄しながら通過し、真空下で濃縮乾燥させた。残渣をエタノールに溶解し、シリカゲル(150g)上に注いだ。溶媒を蒸発させ、残渣を酢酸エチル(300ml)に採り入れ、そして還流温度に加熱した。次に反応混

合物を冷却し、通過し、フィルター上の固体分を上記の如く更に1回処理した。残渣をエタノール(550ml)及び酢酸エチル(100ml)から結晶させ、融点200~201℃を有する表題化合物4.6gを得た。母液を濃縮乾燥させ、更に表題化合物(融点200~201℃)0.99gが晶出した。

#### 実施例 3



8-メルカプト-アデニン(5.22g、31.2ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(26.5g、54.3ミリモル)、ピリジン(75ml)及びジメチルホルムアミド(75ml)の混合物を撹拌しながら55℃に24時間加熱し、次に溶媒を真空下で蒸発させ、残渣を沸騰エタノール(1600ml)に溶解し、シリカゲルカラム(150g)を通して通過した。

次に溶液を蒸発させ、残渣を酢酸エチルで抽出した。この残渣を水(100ml)中の水酸化カリウム(625ミリモル)の溶液と共に溶解した。室温で一晩放置した後、混合物を木炭で処理し、そしてろ過した。所望の生成物をpH値4.5まで酢酸の添加によつて、透明な溶液から沈殿させ、ろ過によつて回収し、乾燥し、ジメチルホルムアミド(500ml)及びエタノール(100ml)から結晶させ、融点246~248℃を有する生成物296gを得た。

## 実施例 4

8-[3-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]チオ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(56g, 124ミリモル)を無水ピリジン(100ml)に加え、次に得られた溶液に1-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(58g, 121ミリモル)を加えた。反応混合物を攪拌しながら50℃に12時間加熱し、次に

エポキシ-プロパン(556g, 185ミリモル)及び2,6-ルチン(274ミリモル)を加え、反応混合物を還流温度に1時間加熱し、次に木炭で10分間処理した。ろ過後、溶液を半分の容量に蒸発し、白色結晶を摩擦によつて沈殿させた。沈殿物を回収し、エタノールで洗浄し、真空下で乾燥し、融点188~190℃及び $[\alpha]_D^{25} = -47.5^\circ$ (c=1, ジメチルホルムアミド中)を有する炭酸化合物55gを得た。

## 実施例 6

8-[2-ヒドロキシ-5-フエノキシ-プロピル]チオ]アデノシン

1-フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(23g, 48.6ミリモル)、8-メルカプト-アデノシン(115g, 38.4ミリモル)、2,6-ルチン(約20滴)及びエタノール(500ml)の混合物を還流温度に約1時間加熱し、次に少容量に濃縮し、エチルエーテルを加え、粗製の生成物として炭酸化合物を沈殿させた。沈

ピリジンを真空下で蒸発させ、油状残渣をエタノール(約50ml)に溶解した。水(100ml)を加え、この混合物を酢酸エチル(5×50ml)で抽出した。水相から白色沈殿物(0.4g)が晶出し、母液から炭酸化合物を更に1.4g回収した。この2つの収獲物を合せ、水/エタノール1/1の沸騰混合物(110ml)に溶解した。この溶液を木炭で10分間処理し、次にろ過した。かくして得られた透明な溶液を4日間放置し、晶出した沈殿物をろ過によつて回収し、水で洗浄し、乾燥し、次の特性を有する炭酸化合物(1.14g)を得た：融点130~140℃； $[\alpha]_D^{25} = -29.6^\circ$ (c=1, MeOH中)。

## 実施例 5

8-[3-(4-カルボキシ)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]チオ]アデノシン

エタノール(185ml)中の8-メルカプト-アデノシン(548g, 125ミリモル)の溶液に1-(4-カルボキシ)フエノキシ-2,5-

炭酸化合物をろ過によつて回収し、エーテルで洗浄し、乾燥し、沸騰エタノールに溶解し、シリカゲルの等量(重量による)に加え、そして真縮乾燥させた。得られた残渣を酢酸エチル中で兩製したシリカゲル(120g)カラムに充填し、酢酸エチル/エタノール9/1混合物で洗脱した。目的生成物のみを含むフラクションを合併し、ジクロロメタン/エタノール9/1から結晶させ、炭酸化合物45gを得た。融点100~110℃。DSCにおいて105℃で熔融吸熱反応。 $[\alpha]_D^{25} = -42.5^\circ$ (c=1, CH<sub>3</sub>OH)。

## 実施例 7

8-[3-(4-クロロ)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]チオ]アデノシン

エタノール100mlに順次8-メルカプト-アデノシン(40g, 20ミリモル)、1-(4-クロロ)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(37g, 20ミリモル)及び2,6-ルチン(10滴)を加え、得られた反応混合物を還流温度に1時間加熱した。更に1-(4-クロロ)

フェノキシ-2,3-エポキシプロパン(0.74g、4ミリモル)を加え、混合物を更に1時間還流させた。得られた溶液を伊通し、室温に冷却し、室温で一晩放置した。沈殿物を伊通によつて回収し、少量のエタノールで洗浄し、乾燥し、融点162~164℃及び $[\alpha]_D^{30} = -48.25^\circ$  ( $c=1$ 、メタノール中)を有する炭素化合物5.7gを得た。

#### 実施例 8

8-[([3-(4-(2-メチルプロポキシカルボニル)フェノキシ)-2-ヒドロキシ]プロピル)チオ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(3.55g、11.19ミリモル)、1-(4-(2-メチルプロポキシカルボニル)フェノキシ)-2,3-エポキシ-プロパン(3.36g、15.43ミリモル)、エタノール(600ml)及び2,6-ルテリン(約70滴)の混合物を還流温度に90分間加熱した。次に熱溶液を伊通し、透明な溶液を静かに攪拌しながら室温に保持した。3時間後、生じた

沈殿物を伊通によつて回収し、エタノールに次いで少量のエチルエーテルで洗浄し、次に真空下で乾燥し、異性体比70/30(500MHz NMRによつて測定)を有する融点166~168℃及び $[\alpha]_D^{20} = -22.4^\circ$  ( $c=1$ 、MeOH)に特徴づけられる炭素化合物2.5gを得た。

母液を少量(約150ml)に濃縮し、これにエチルエーテル(1000ml)を加えて沈殿を完了させた。沈殿物を伊通によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、乾燥し、融点161~164℃を有する炭素化合物2.5gを得た。この生成物を無水エタノール(750ml)に溶解し、得られた溶液にシリカゲル(50g)を加えた。次に溶媒を真空下で蒸発させ、残物を酢酸エチル中で調製したシリカゲル(300g)カラムに加えた。11eで試験した際、単一スポットであるフラクションを合併し、少量に濃縮した。生じた沈殿物を伊通し、酢酸エチルで洗浄し、真空下にて40℃で乾燥し、異性体比30/70を有する融

点168~170℃及び $[\alpha]_D^{20} = -52.62^\circ$  ( $c=1$ 、MeOH)に特徴のある炭素化合物1.6gを得た。

$[\alpha]_D^{20} = -22.4^\circ$ を有する化合物(2.55g)から出発し、更にエタノールから結晶させ、 $[\alpha]_D^{20} = -14.92^\circ$  ( $c=1$ 、MeOH)を有する化合物(1.2g)が得られ、更にこの最後の化合物をエタノールから結晶させ、異性体比92/8(R/S)を有する $[\alpha]_D^{20} = -13.66^\circ$  ( $c=1$ 、MeOH)の化合物(8g)が得られた。実施例22の調製に基づいて、主要な異性体(92%)はR配列であつた。

#### 実施例 9

8-[([3-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル)チオ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(5.8g、12.57ミリモル)、1-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(5.2g、26.9ミリモル)、エタノール(200ml)及び

2,6-ルテリン(20滴)の混合物を還流温度に1時間加熱し、次に冷却し、エチルエーテルを加えて沈殿を完了させた。沈殿物を伊通によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、シリカゲルカラム上でクロマトグラフィーにより、順次酢酸エチル、酢酸エチル/エタノール9/1及び酢酸エチル/エタノール1/1で溶離して精製した。

単一スポットのフラクションを合併し、濃縮乾燥させ、エタノールから結晶させ、真空下にて120℃で18時間乾燥し、融点175~178℃及び $[\alpha]_D^{50} = -40.54^\circ$  ( $c=1$ 、MeOH)を有する炭素化合物2.9gを得た。

#### 実施例 10

8-[([3-(4-N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル)チオ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(3.5g、11.7ミリモル)、1-(4-N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(4.0g、16ミリモル)、エタノール



(60 ml) 及び 2, 6-ルチゾン(10 滴)の混合物を遊流温度に1時間加熱した。次に混合物を半分の容量に濃縮し、エチルエーテルを加えて沈殿を完了させた。沈殿物をろ過によつて回収し、エーテルで洗浄し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチル/エタノール 9/1 混合物で溶離して精製した。所望の目的生成物のみを含むフラクションを合併し、濃縮乾固し、エタノール(50 ml)に採り入れ、エチルエーテル(500 ml)に滴下した。得られた沈殿物を回収し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥し、融点  $\approx 110^\circ\text{C}$ 、 $\text{Rf} 0.27810$ 。(酢酸エチル/エタノール 75/25)、 $[\alpha]_D^{20} = -52.95^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{MeOH}$ ) を有する炭素化合物 3.25 g を得た。

## 実施例 11

8-([3-(2-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル)チオアデノシン  
 アデノシン  
 8-メルカプト-アデノシン(4.7 g, 13.7

2, 5-エポキシ-プロパン(10.6 g, 42.7 ミリモル)及び 2, 6-ルチゾン(20 滴)を無水エタノール(200 ml)中の 8-メルカプト-アデノシン(12.8 g, 42.7 ミリモル)の懸濁液に加え、得られた混合物を遊流温度に 80 分間加熱した。更にエポキシド 10 g (4.5 ミリモル)を加え、反応混合物を更に 15 分間遊流させた。次に混合物を少容量に濃縮し、過剰量のエチルエーテル(500 ml)中に注いだ。沈殿物を回収し、乾燥し、前記実施例に述べた如くしてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて精製し、融点  $\approx 100^\circ\text{C}$  及び  $[\alpha]_D^{20} = -52.84^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{MeOH}$ ) を有する炭素化合物 0.5 g を得た。

## 実施例 15

8-([3-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル)オキシアデノシン  
 アデノシン  
 反応を窒素雰囲気下で行った。  
 ジメチルホルムアミド(15 ml)中の 3-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-(2-

ミリモル)、1-(2-エトキシカルボニル)フエノキシ-2, 5-エポキシ-プロパン(4.5 g, 20.2 モル)、エタノール(80 ml)及び 2, 6-ルチゾン(10 滴)を含む反応混合物を遊流温度に1時間加熱し、次に半分の容量に濃縮し、10 容量倍のエチルエーテル中に注いだ。沈殿物を回収し、風乾し、シリカゲルクロマトグラフィーによつて酢酸エチル/エタノール 9/1 混合物で溶離して精製した。単一スポットのフラクションを合併し、濃縮乾固させ、残渣をエタノールに採り入れ、エチルエーテルを加えて得られた沈殿物をろ過によつて回収し、真空下にて  $40\sim 50^\circ\text{C}$  で乾燥し、融点  $95\sim 100^\circ\text{C}$  及び  $[\alpha]_D^{20} = -42.79^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{MeOH}$ ) を有する炭素化合物 5.6 g を得た。

## 実施例 12

8-([3-(5-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル)チオアデノシン  
 アデノシン  
 1-(5-エトキシカルボニル)フエノキシ-

テトラヒドロピラニル)オキシ-プロパノール(4.95 g, 15.5 ミリモル)の溶液を室温で無水ジメチルホルムアミド(55 ml)中の酸性 60 多  $\text{NaH}$  (0.612 g, 15.5 ミリモル)の懸濁液に加えた。10 分後、これに 8-ブロモ-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-テトラヒドロピラニル-アデノシン(7 g, 15.5 ミリモル)を加え、この反応混合物を1時間室温に保持し、次に  $50^\circ\text{C}$  に加熱した。 $50^\circ\text{C}$  で2時間後、反応混合物を冷却し、次に水(150 ml)及び酢酸エチル(250 ml)中の  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 g)の攪拌された溶液中に注いだ。2 相を分離し、水相を酢酸エチル(100 ml)で抽出した。有機相を水(2×100 ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上で乾燥し、濃縮乾固させた。残渣(10 g)をシリカゲル(500 g)上で、溶離剤としてまず酢酸エチル(1500 ml)、次にアセトン10 多を含む酢酸エチル(5 L)を用いて、フラクションクロマトグラフィーによつて精製した。有用なフラクシ

オンを混合し、濃縮乾燥させ、粘性油として、 $N$ -[(ジメチルアミノ)メチレン]-2',5'-0-イソプロピリデン-5'-0-テトラヒドロピラニル-8-([3-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-(テトラヒドロピラニル)オキシ]プロピル)オキシ]アデノシン8 $\mu$ を得た。この生成物5 $\mu$ (451ミリセル)をエタノール性1N  $H_2SO_4$ (50 $ml$ )に溶解し、1時間後、水性1N  $H_2SO_4$ (50 $ml$ )を加えた。HPLCで監視した反応は24時間で終了した。次にpH値を飽和 $KHCO_3$ 溶液の添加によつて中性にし、ほとんどのエタノールを真空下で除去し、混合物を酢酸エチル(500 $ml$ +2 $\times$ 150 $ml$ )で抽出した。有機相を $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濃縮乾燥させた。アセトン(50 $ml$ )に溶解した残渣をシリカゲル(30 $\mu$ )上に吸着させ、酢酸エチル/エタノール99/1中で調製したシリカゲル(100 $\mu$ )カラムに入れた。カラムを容量比99/1~85/5範囲における酢酸エチル/エタノール混合物で溶離し、5つのフラ

クションが得られ、このものは72~85%の範囲で炭水化合物を含有していた。

95%エタノール(45 $ml$ )中の上記粗製の生成物6 $\mu$ の攪拌された溶液にシリカゲルシリカゲルRPB(25 $\mu$ )を加えた。溶液を攪拌しながら40℃で除去し、得られた残渣を0.005Mリン酸塩緩衝剤pH値7.4/95%エタノール7/5中で調製したシリカゲルRPBカラムに加え、大気圧を越えた圧力下で、0.005Mリン酸塩緩衝剤pH値7.4/95%エタノール7/5(2000 $ml$ )、次いで0.005Mリン酸塩緩衝剤pH値7.4/95%エタノール65/55(5500 $ml$ )で洗脱し、100- $ml$ フラクションを捕集した。

所望の生成物のみを含むフラクションを混合し、真空下にて40℃で少容量に濃縮し、 $NaCl$ で塩析し、酢酸エチル(500 $ml$ +5 $\times$ 250 $ml$ )で抽出した。有機抽出液を混合し、 $Na_2SO_4$ 上で乾燥し、濃縮乾燥させ、白色固体として炭水化合物が得られ、このものをエタノールから結晶さ

せた。収量2.1 $\mu$ 。融点166~168℃。

$[\alpha]_D^{20} = -56.72^\circ$  ( $c=0.964$ , エタノール)。UV $M_{OH}$ :  $\lambda_{max}$  256 nm ( $\epsilon$  38445)。

#### 実施例 14

8-([2-ヒドロキシ-5-(4-(3-ピリジル)メトキシカルボニル)フェノキシ]プロピル)チオ]アデノシン

A) ニコチンアルコール(242 $\mu$ , 222ミリセル)、ジメチルアミノピリジン(360 $\mu$ )及びジシクロヘキシルカルボジイミド(46 $\mu$ , 223ミリセル)を無水ジメチルホルムアミド(45 $ml$ )中の1-(4-カルボキシ)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(43 $\mu$ , 221ミリセル)の溶液に加えた。得られた反応混合物を一夜放置し、次に生じた懸濁液をエチルエーテル(200 $ml$ )に注ぎ、水(4 $\times$ 50 $ml$ )で洗浄した。透明な溶液を蒸発させて油状生成物を得た。

B) 該生成物をエタノール(50 $ml$ )中の8-

メルカプト-アデノシン(35 $\mu$ , 117ミリセル)及び2,6-ルチン(5 $\mu$ )の懸濁液に加えた。懸濁液を遊泳温度に1時間加熱し、次に伊過し、伊液を少容量(約15 $ml$ )に濃縮し、エチルエーテル(200 $ml$ )中に注いだ。生じた沈殿物を伊過によつて捕集し、真空下で乾燥し、等量のシリカゲルと共に碎解した。得られた混合物を酢酸エチル中で調製したシリカゲルカラムに加え、酢酸エチル/エタノール9/1混合物で洗脱した。得られた生成物を含むフラクションを混合し、少容量に濃縮した。これにエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を伊過によつて回収し、沸騰エタノール(200 $ml$ )に溶解した。この溶液を木炭で5分間処理し、次に伊過し、晶出した炭水化合物を伊過によつて捕集し、真空下で乾燥し、融点115~118℃;  $[\alpha]_D^{20} = -51.26^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール中)を有する白色結晶性生成物2.7 $\mu$ を得た。

#### 実施例 15

8-[〔2-ヒドロキシ-5-〔(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フエノキシ]プロピル]チオ]アデノシン

8-メルカプト-アデノシン(4.9g、16.4ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(5.4g、14.9ミリモル)、2,6-ルチジン(5滴)及び無水エタノール(100ml)の懸濁液を還流温度で2、5時間加熱し、次に得られた溶液を攪拌しながら徐々に放冷した。生じた白色結晶性沈殿物を伊通によつて回収し、エタノール(約25ml)で洗浄し、真空下で乾燥し、融点163~165℃;  $[\alpha]_D^{20} = -52.98^\circ$  ( $c=1$ , ジメチルホルムアミド中)を有する表題化合物4.2gを得た。

実施例 16

8-[〔2-ヒドロキシ-5-〔(4-〔2-アセチルアミノ)エトキシカルボニル]フエノキシ]プロピル]チオ]アデノシン  
無水エタノール(120ml)中の1-(4-

(2-アセチルアミノ)エトキシカルボニル)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(5.5g、18.9ミリモル)、8-メルカプト-アデノシン(4.9g、23ミリモル)及び2,6-ルチジン(10滴)の混合物を1時間還流させ、次にこのものを少量(約50ml)に濃縮し、エチルエーテル(500ml)中に注ぎ、かざる沈殿物を生じ、このものを伊通によつて回収し、エチルエーテルで洗浄した。かくして得られた粗製の生成物を真空下で乾燥し、酢酸エチル/エタノール75/25中で調製したシリカゲル60カラム上でフラクシクロマトグラフィーによつて、同一溶媒系で展開して精製し、250-mlフラクションを捕集した。フラクション14~20を合併し、真空下で乾燥し、エタノールから結晶させ、融点124~126℃及び $[\alpha]_D^{20} = -46.57^\circ$  ( $c=1$ , メタノール中)を有する表題化合物4.2gを得た。

実施例 17

8-[〔〔2-ヒドロキシ-5-〔(4-エトキシカルボニル)-2,6-ジメトキシ]フエノキシ]プロピル]チオ]アデノシン  
エタノール(150ml)及び2,6-ルチジン(15滴)中の8-メルカプト-アデノシン(9.0g、30ミリモル)及び1-(4-エトキシカルボニル)-2,6-ジメトキシ)フエノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(11.86g、42ミリモル)の懸濁液を還流温度に2時間加熱し、室温に放冷し、少量(約50ml)に濃縮し、攪拌されたエチルエーテル(500ml)中に注いだ。生じた白色沈殿物を伊通によつて捕集し、エチルエーテルで洗浄し、風乾し、粗製の生成物14.5gを得た。該粗製の生成物のエタノール溶液をシリカゲル(22g)に加え、得られた懸濁液を濃縮乾燥させた。残渣を酢酸エチル/エタノール9/1(1000ml)及び酢酸エチル/エタノール8/2(2500ml)中で調製したシリカゲルカラム(200g)に加えた。所望の生成物のみを含有するフラクションを抽出して合併し、

濃縮乾燥させた。残渣をエタノール(28ml)に溶解し、エチルエーテル(500ml)中に注いだ。白色沈殿物を生じ、このものを伊通によつて回収し、エーテル(100ml)で洗浄し、真空下にて40℃で乾燥し、融点102~104℃及び $[\alpha]_D^{20} = -42.26^\circ$  ( $c=0.5$ , メタノール中)を有する表題化合物5.5gを得た。

実施例 18

8-[〔2-ヒドロキシ-5-〔(4-エトキシカルボニル)フエノキシ]プロピル]チオ]イノシン

水(50ml)中の亜硝酸ナトリウム(2.4g、0.547モル)の溶液を、温度を0℃乃至10℃間に保持しながら、酢酸(100ml)及び水(200ml)中の8-[〔〔5-(4-エトキシカルボニル)フエノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]チオ]アデノシン(10g、19.2ミリモル)の溶液に加えた。1時間後、反応混合物を放置して室温に加熱し、中性反応を呈するまで重炭酸ナトリウムを加えた。得られた生成物を酢酸エ

チル/α-ブタノール7/5混合物(1000ml)で抽出した。有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾固させた。得られた残渣をシリカゲル上でフラフシクロマトグラフィーによつて、酢酸エチル/エタノール9/1で、次に酢酸エチル/エタノール85/15で溶離して精製した。所望の生成物を含むフラクションを含液し、濃縮乾固させ、粗製の生成物として表題化合物0.2gを得た。この残渣を塩化メチレン/α-ブタノール7/5混合物(1000ml)に溶解し、氷冷した5%アンモニア水で抽出した。次に水相を10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>の添加によつてpH値6にし、酢酸エチル/α-ブタノール7/5(700ml)で抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾固させ、残渣が得られ、このものを熱イソプロペノールから、エチルエーテルを徐々に添加して結晶させ、表題化合物5.5gを得た。 $[\alpha]_D^{20} = -35.17^\circ$  (c=1.01, メタノール中); UV<sub>M.OH</sub> λ<sub>max</sub> 258 nm (ε51227)。

実施例 19

8-[([2-ヒドロキシ-5-[(4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロピル]チオ]アデノシン2',5',5'-トリアセテート

実質的に実施例1と同様の方法に従い、但し、8-メルカプト-アデノシン2',5',5'-トリアセテートから出発して、表題化合物を製造した。融点66~70℃;  $[\alpha]_D^{20} = -79.4^\circ$  (c=1, メタノール中)。UV<sub>M.OH</sub> λ<sub>max</sub> 272 nm (ε26144) 及び 279.8 nm (ε28989)。

## 実施例 21

8-[([2-ヒドロキシ-5-[(4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロピル]チオ]アデノシン5'-(5,4,5-トリメトキシ)ベンゾエート

無水エタノール(20ml)中の8-メルカプト-2',5'-O-イソプロピリデン-アデノシン5'-(5,4,5-トリメトキシ)ベンゾエート(1g, 1.9ミリモル)、1-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-

8-[([2-ヒドロキシ-5-[(2-(5-エトキシカルボニル)ピリジリオキシ)]プロピル]チオ]アデノシン

エタノール(150ml)中の1-(2-(5-エトキシカルボニル)ピリジリオキシ)-2,5-エポキシ-プロパン(5.2g, 2.3ミリモル)及び8-メルカプト-アデノシン(6.9g, 2.3ミリモル)の混合物を遊液温度に45分間加熱し、次に室温に冷却し、少量に濃縮した。これにエチルエーテルを加え、沈殿した固体分をろ過によつて回収し、エチルエーテルで洗浄し、そして風乾した。かくして得られた粗製の生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/エタノール75/25で溶離して精製し、エチルエーテルの添加によつてエタノールから結晶させた。収量3.0g。 $[\alpha]_D^{20} = -86.58^\circ$  (c=1, メタノール中)。UV<sub>M.OH</sub> λ<sub>max</sub> 267 nm (ε32511)。

## 実施例 20

プロパン(0.5g, 2.2ミリモル)及び2,6-ルチゾン(5滴)の溶液を90分間遊液させた。次に混合物を濃縮乾固させ、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、塩化メチレン及び97/3までのエタノールの増加する百分率をもつて酢酸エチル/エタノール混合物で溶離して精製し、8-[([2-ヒドロキシ-5-[(4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロピル]チオ)-2',5'-O-イソプロピリデン-アデノシン5'-(5,4,5-トリメトキシ)ベンゾエート1.1gを得た。

エタノール性1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(100ml)中の上記の中間生成物(10g)の混合物を48時間室温で攪拌し、NaHCO<sub>3</sub>で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾固させて残渣が得られ、このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチルで溶離して精製し、次にエチルエーテルの添加によつて、エタノールから結晶させた。収量5.7g。 $[\alpha]_D^{20} = -22.44^\circ$  (c=1.09, メタノール中)。

ル中)。元素分析：C<sub>52</sub>H<sub>57</sub>O<sub>12</sub>N<sub>5</sub>8 に対する  
計算値：C 53.7%；H 5.21%；N 9.78%；

実測値：C 53.06%；H 5.29%；N 9.77%。

#### 実施例 22

8 - { [ [ 2 - (8) - ヒドロキシ - 5 - (4 - イ  
ソアチルオキシカルボニル) フェノキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン

エタノール (100 ml) 中の 8 -メルカプト -  
アデノシン (5.54 g、18.5ミリモル)、1 -  
(4 - イソアチルオキシカルボニル) フェノキシ  
- 2, 5 - (2 R) - エポキシ - プロパン  
(5.54 g、21.77ミリモル) 及び 2, 6 - ル  
テジン (10 滴) の混合物を攪拌しながら還流温  
度に 90 分間加熱した。この反応混合物に更にエ  
ポキシド 3.50 g (1.4ミリモル) を加え、還流  
を更に 45 分間続けた。次に混合物を蒸過し、一  
夜放置した。生じた沈殿物を蒸過によつて回収し、  
塩化エタノールに採り入れた。得られた溶液にシリ  
カゲル (15 g) を加え、この懸濁液を真空下で  
蒸発させ、残渣を酢酸エタノール中で調製したシリカ

ゲルカラムに加え、やや常圧以上の圧力を加えて、  
酢酸エタノール/エタノール 9/1 混合物で展開させ  
た。反応生成物のみを含むフラクションを合併し、  
蒸発させて少容量にした。エタノールを加え、  
得られた沈殿物を蒸過によつて回収し、エタノール  
で洗浄し、沸騰エタノール (100 ml) に  
溶解した。この溶液を蒸過し、静かに攪拌しながら  
室温に冷却した。沈殿物を分離し、エタノール  
(50 ml) で洗浄し、真空下にて 50℃ で乾燥し、  
純度化合物 4.2 g を得た。融点 16.6 ~ 16.8℃  
； $[\alpha]_D^{20} = -76.05^\circ$  (c = 1, メタノール)。

一般的記述の部分及び上記の実施例類に述べた  
方法に実質的に従い、次の化合物を製造した：

8 - { [ [ 3 - (4 - メトキシカルボニル) フェ  
ノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } ア  
デノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ)  
カルボニル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - イソプロポキシ - カルボ  
ニル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ]  
チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - (2 - エトキシエトキシ)  
カルボニル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - ヘキシルオキシカルボニ  
ル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - ヘプテイルオキシカルボニ  
ル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - ベンジルオキシカルボニ  
ル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チ  
オ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - (2, 3 - ジヒドロキシ  
プロポキシ) カルボニル) フェノキシ - 2 - ヒド  
ロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - (2 - N, N - ジメチル  
アミノエトキシ) カルボニル) フェノキシ - 2 -

ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - エトキシカルボニル - 2  
- メトキシ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - エトロ) フェノキシ - 2  
- ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - エトキシカルボニル - 3  
- メトキシ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - エトキシカルボニル - 2  
- ヒドロキシ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (4 - エトキシカルボニル - 3  
- ヒドロキシ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロ  
ピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (2 - クロロ - 4 - エトキシカ  
ルボニル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ  
ル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 3 - (3 - クロロ - 4 - エトキシカ  
ルボニル) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピ

ル]チオ}アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 , 6 - ジクロロ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 5 , 5 - クロロ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 5 - アミノ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 , 6 - ジアミノ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 3 , 5 - ジアミノ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 - N , N - ジメチルアミノ

- 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 5 - N , N - ジエチルアミノ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 5 - ビリジジオキシ ) - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 - エトキシカルボニル - 5 - ビリジジオキシ ) - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 5 - ニトロ - 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 3 - ニトロフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 2 - ニトロフェノキシ ) - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - アセテート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ベンゾエート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - イソブチレート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ニコチネート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ホスホエート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - カルバメート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 2' , 3' , 5' - トリカルバメート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } ア

デノシン 2' , 3' , 5' - トリイソブチレート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ニコチネート 2' , 3' - ジアセテート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ニコチネート 2' , 3' - ジカルバメート、

8 - { [ [ 5 - ( 4 - エトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } アデノシン 5' - ニコチネート 2' , 3' - ジイソブチレート、

6 - アミノ - 8 - { [ [ 5 - ( 4 - メトキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } プリン、

6 - アミノ - 8 - { [ [ 5 - ( 4 - イソプロポキシカルボニル ) フェノキシ - 2 - ヒドロキシ ] プロピル ] チオ } プリン、

6 - アミノ - 8 - { [ [ 5 - ( 5 - ビリジジオ

キシ)-2-ヒドロキシ]プロピル]チオ)プリン、

B-[ [ [ 5-(4-イソプロポキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシ]アデノシン、

6-アミノ-8-[ [ [ 5-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシ]プリン、

6-アミノ-8-[ [ [ 5-(4-メトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシ]プリン、

B-[ [ [ 5-(4-メトキシカルボニル)フェノキシ-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシ]アデノシン、

B-[ [ [ 5-(5-ピリゾルオキシ)-2-ヒドロキシ]プロピル]オキシ]アデノシン。

#### 出発物質の製造

A) 1-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-プロパン

メチルエチルケトン(750ml)中の4-ヒド

ロキシ安息香酸エチルエステル(582g、0.55モル)、エピクロロヒドリン(725g、0.78モル)及び真空中にて120℃で乾燥し細かく粉砕した炭酸カリウム(0.55モル)の混合物を撹拌しながら還流温度に9時間加熱した。この懸濁液をエチルエーテル(2000ml)及び水(150ml)に採り入れ、2相を分離し、有機相を水(2×1000ml)で洗浄し、乾燥し、そして濃縮乾固させた。得られた油を塩化メチレンに溶解し、シリカゲル(500g)上でろ過し、融点54~55℃(エチルエーテルから結晶)を有する所望の化合物62gを得た。

B) 1-(4-カルボキシ)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン

1N NaOH(500ml、50ミリモル)をジオキサン(1000ml)中の1-(4-エトキシ-カルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン(1235g、55.5ミリモル)の溶液に加え、反応混合物を室温で5日間放置した。ジオキサンを真空中でほとんど蒸発させ、次に混

合物をエチルエーテル(2×500ml)で抽出した。水相を一塩基性リン酸ナトリウムでpH値4.5にし、酢酸エチル(3×500ml)で抽出した。有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、酢酸エチルを真空中で蒸発させ、残液をエタノール/ヘキサンから結晶させ、融点144~148℃を有する表題化合物54gを得た。

C) 1-[4-(2-メチルプロポキシカルボニル)フェノキシ]-2,3-エポキシ-プロパン

あらかじめ120℃で2日間乾燥し細かく粉砕した炭酸カリウム(11625g、0.84モル)及びエピクロロヒドリン(858g、0.93モル)をメチルエチルケトン(750ml)中の4-ヒドロキシ安息香酸2-メチルプロピルエステル(90g、0.463モル)の溶液に加え、この反応混合物を還流温度に約10時間加熱した。次にエチルエーテル等容液及び水200mlを加え、2相を分離した。有機相を乾燥し、蒸発させて油が得られ、このものを155℃で真空蒸留(1

mmHg)によつて精製し、表題化合物87gを得た。

D) 1-[ (4-N,N-ジエチルアミノカルボニル)フェノキシ]-2,3-エポキシ-プロパン

エピクロロヒドリン(215g、2.52ミリモル)を1M KOH(19ml、19ミリモル)中のN,N-ジエチル4-ヒドロキシ-ベンズアミド(50g、15.5ミリモル)の溶液に加え、得られた混合物を室温で48時間撹拌した。次に反応混合物をクロロホルム(2×500ml)で抽出し、有機相を水で洗浄し、乾燥し、濃縮乾固させて油状生成物が得られ、このものをクロロホルム(100ml)に溶解し、得られた溶液をクロロホルム中のシリカゲル(50g)上でろ過し、同一溶媒で溶離して精製し、油状生成物として表題化合物2gを得た。

E) 1-(2-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,3-エポキシ-プロパン

この生成物を実質的に上記A)と同一方法に従

い、但し、2-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルから出発して製造した。クロマトグラフィーによつて精製した油状生成物。

F) 1-(5-エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を上記A)に述べた方法に従い、但し、5-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステルから出発して製造した。沸点155~157℃/0.7mmHgを有する油状生成物。

G) 1-(4-クロロフェノキシ)-2,5-エポキシ-プロパン

この生成物を上記D)に述べた方法に従い、但し、4-クロロフェノールから出発して製造した。沸点95~100℃/1mmHgを有する油状生成物。

H) 1-フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を上記D)に述べた方法に従い、但し、フェノールから出発して製造した。

濃い無色の油として、1-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ-5-[(4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロパン22gを得た。

II) かくして得られた生成物(0.0665モル)を室温で塩化メチレン(270ml)中のジヒドロピラン(847g、0.1モル)及びピリジニウムp-トルエンスルホネート(18g、0.007モル)の攪拌された混合物に加えた。この反応混合物を16時間放置し、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液(100ml)及び水(50ml)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによつて、酢酸エチル/ヘキサン2/8で溶離して精製した。無色の濃い油として、1-ベンジルオキシ-2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシ-5-[(4-エトキシカルボニル)フェノキシ]プロパン(25g)が得られた。

III) この生成物9g(21.7ミリモル)を無水エタノール(150ml)及びシクロヘキセン

I) 1-(4-アミノカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

表題化合物を実質的に上記D)と同一方法に従い、但し、4-ヒドロキシベンズアミドから出発して製造した。融点138~140℃。

J) 5-(4-エトキシカルボニル)フェノキシ-2-(2-テトラヒドロピラニル)オキシ-プロパノール

II) 4-ヒドロキシ-安息香酸エチルエステル(25g、0.15モル)、ベンジル2,5-エポキシ-プロピルエーテル(164g、0.1モル)、H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10g、0.072モル)及びメチルエチルケトン(100ml)のはげしく攪拌された溶液を還流温度に5時間加熱した。次に反応混合物を冷却し、伊通し、真空下で濃縮乾燥させた。残渣をエチルエーテル(250ml)に採り入れ、水(100ml)、10%NaOH(200ml)、5%NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>及び水で洗浄した。次にエーテル溶液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、真空下で濃縮乾燥させ、

(70ml)中の炭素に担持させた20%水素化パラジウム(1g)の混合物に加え、この混合物を還流温度に1時間加熱した。次に触媒を伊別し、この溶液を真空下で濃縮乾燥させた。残渣(7.6g)をシリカゲル(100g)上で、酢酸エチル/ヘキサン2/8(750ml)、次に酢酸エチル/ヘキサン5/7混合物(1000ml)で溶離しながらクロマトグラフィーにかけた。かくして、所望の生成物4.55gが得られた。

K) 1-(4-ドデシルオキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

ドデシルアルコール(186g、0.1モル)及び濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2ml)をトルエン(100ml)中の4-ヒドロキシ-安息香酸(14.6g、0.12モル)の懸濁液に加え、この反応混合物を6時間還流させた。室温に冷却後、懸濁液をエチルエーテル(2倍容量)で希釈し、水(2×100ml)で洗浄し、蒸発させて油状残渣が得られ、このものをエチルエーテル(200ml)に採り入れ、其



空下にてセライト上で通過した。この透明な溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮し、油状残渣(約25g)を得た。この生成物をメチルエチルケトン(250ml)中のエピクロロヒドリン(18g、0.2モル)及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ (25g)と混合し、得られた混合物を5時間遊離させ、次に一夜放置し、エチルエーテル(250ml)で希釈し、水(2×1.00ml)で洗浄した。エチルエーテル溶液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空下で濃縮して油状残渣が得られ、このものを塩化メチレン中で調製したシリカゲルカラムに加え、同一溶媒で展開した。所望の生成物を含むフラクションを合液し、粗製の生成物19gが得られ、このものをエチルエーテル/ヘキサン40/60中で調製したシリカゲル60カラム上でフラフシクロマトグラフィーにより、同一溶媒混合物で展開して精製し、200-mlフラクションを捕集した。フラクション3~5を合液し、濃縮乾固させ、純粋な生成物として表題化合物15gを得た。

gを得た。

M) 1-(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン  
4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシ-安息香酸(40g、201.8ミリモル)、濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (7ml)及びエタノール(200ml)の混合物を9時間遊離させ、次に少量に濃縮し、残渣を酢酸エチルに移り入れた。酢酸エチル溶液を注意して水で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、蒸発させ、油状残渣を得た。エタノール(100ml)中のナトリウム(1.6g、69ミリモル)をエタノールに溶解した上記の油状残渣15g(約69ミリモル)に加えた。次にトルエンを加え、共沸混合物エタノール/トルエンを蒸留によつて除去し、トルエン中のナトリウム(4-エトキシカルボニル-2,6-ジメトキシ)フェノキシドの濃い懸濁液を得た。これにエピクロロヒドリン(150ml)を加え、この反応混合物を2,3時間遊離させた。次にエピクロロヒドリン(約50ml)及びトルエ

L) 1-(4-(2-アセチルアミノ)エトキシカルボニル)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン

2-アセチルアミノ-エタノール(145g、140.6ミリモル)を無水ジメチルホルムアミド(45ml)及び塩化メチレン(550ml)中の(4-カルボキシ)フェノキシ-2,5-エポキシ-プロパン(97g、42.95ミリモル)の攪拌された溶液に加え、攪拌を2時間続けた。次いでこれに4-ジメチルアミノ-ピリジン(0.5g)及びジシクロヘキシルカルボジイミド(124g、94ミリモル)を加え、生じた混合物を2時間攪拌し、次に一夜放置した。不溶性物質を分別した後、透明な溶液を、キシレンとの共沸蒸留によつて、ジメチルホルムアミドの部分を蒸発させて少量に濃縮し、酢酸エチル中で調製したシリカゲル60カラム上でフラフシクロマトグラフィーによつて、同一溶媒で展開させて精製し、250-mlフラクションを捕集した。フラクション10~15を合液し、濃縮乾固させ、表題化合物5.4

ン(約100ml)を共沸混合物として留去し、ジメチルホルムアミド(100ml)を加えた。最終温度に1時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、エチルエーテル(1000ml)で希釈し、水で洗浄し、蒸発させて油状残渣を得た。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、順次、酢酸エチル/塩化メチレン1/9(1000ml)、酢酸エチル/塩化メチレン2/8(500ml)、酢酸エチル(1000ml)で溶離して精製した。所望の化合物のみを含むフラクションを合液し、蒸発させて無色の油状残渣が得られ、このものは放置した際に固化した。収量14.59g。

N) 1-[2-(5-エトキシカルボニル)ピリジリオキシ]-2,5-エポキシ-プロパン

無水ジメチルホルムアミド(40ml)中の5-クロロ-ニコチン酸エチルエステル(508g、166ミリモル)及びグリシドール(126g、17ミリモル)の溶液を、0~5℃の温度を保持しながら、無水ジメチルホルムアミド中の60%

$\text{NaOH}$  (0.68g, 17ミリモル)の懸濁液に滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水(100ml)中に注ぎ、エチルエーテル(2×100ml)で抽出した。含液した有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空下で蒸発させて油状残渣が得られ、このものは放置した際に固化した。

また出発5-クロロ-ニコチン酸エチルエステルは普通の方法に従つて、5-ヒドロキシ-ニコチン酸エチルエステルから、 $\text{PCl}_5/\text{POCl}_3$ との反応を介して得られた。

O) 1-(4-イソブチルオキシカルボニル)フENOキシ-2,3-(2R)-エポキシ-プロパン

4-ヒドロキシ-安息香酸(36g, 195.6ミリモル)を、0~5℃の温度を保持しながら、無水ジメチルホルムアミド(500ml)中で油中の60% $\text{NaOH}$ (71g, 177.5ミリモル)の攪拌された懸濁液に徐々に加えた。攪拌を20分間続け、次いでこれに、無水ジメチルホルムアミド(100ml)中の2,2-ジメチル-1,3-

ジオキソラン-(4R)-4-メタノールp-トルエンスルホネート(46g, 162.6ミリモル)の溶液を10分以内に加えた。反応混合物を150℃に1時間加熱し、次に窒素に冷却し、碎氷(700g)に注いだ。水相をエチルエーテル(2×500ml)で抽出し、有機抽出液を含液し、過剰量の4-ヒドロキシ-安息香酸イソブチルエステルが除去されるまで1N  $\text{NaOH}$ で、次に中性反応を呈するまで水で洗浄した。エーテル相を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥した後、溶媒を留去して油状残渣が残し、このものは放置した際に固化した。収量47g;  $[\alpha]_D^{20} = +44.7^\circ$  ( $c=1$ , メタノール中)。

この生成物90gを酢酸(15ml)に溶解し、得られた溶液に $\text{CH}_3\text{COOH}$ 中の $\text{HBr}$ (40%溶液( $d=1.46$ ))159ml、 $\text{HBr}$  100ミリモルを加えた。90分後、反応混合物を、 $\text{NaHCO}_3$ (70g、約850ミリモル)を含む水(500ml)及びエチルエーテル(400ml)中に注いだ。有機相を分離し、水で洗浄し、

$\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、濃縮乾燥させた。油状残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチルで溶離して精製した(収量10.8g)。この生成物をイソブタノールに溶解し、得られた溶液をイソブタノール(110ml)中のナトリウム(0.7g, 30.4ミリモル)の溶液に徐々に滴下した。50分後、生じた懸濁液をトルエン(200ml)中に注ぎ、10%水性 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (100ml)、次に水(2×500ml)で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、真空下で蒸発乾燥させた。粗製の残渣を塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン中で調製したシリカゲルカラムに加え、同一溶媒(1000ml)で展開した。所望のエポキシドのみを含むフラクションを含液し、濃縮乾燥させ、 $[\alpha]_D^{20} = -9.45^\circ$  ( $c=1$ , メタノール中)を有する油状生成物として炭化化合物6.2gを得た。

P) 8-メルカプトアデノシン: 8-メルカプトアデニン; 及び8-メルカプトアデノシン

これらの公知の生成物は、その合成に対する文献において公知の方法に従つて製造した。

Q) 8-ブromo-N-[(ジメチルアミノ)メチレン]-2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-テトラヒドロピラニル-アデノシン

1) ジヒドロピラン(34.6g, 0.41モル)を酢酸エチル(1L)中の2',3'-O-イソプロピリデン-8-ブromoアデノシン(79g, 0.204モル)及び無水p-トルエンスルホン酸(トルエンから共沸蒸留を介して、一水和物55g(0.197モル)から得られたもの)の懸濁液に加えた。室温で90分後、混合物を水(600ml)中の炭酸ナトリウム(60g)の溶液中に注ぎ、2相を分離した。水相を酢酸エチル(200ml)で抽出し、有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上で乾燥し、200mlに濃縮した。エチルエーテルを加え、一夜冷凍した後、沈殿物(44g)を戸返によつて回収した。母液を濃縮乾燥させ、

得られた残渣をシリカゲル(700g)上でフラクションクロマトグラフィーにより、酢酸エチル/ヘキサン9/1で溶離して精製した。かくして、更に2', 5'-O-イソプロピリデン-5'-O-テトラヒドロピラニル-8-プロモ-アデノシン5gが得られた(融点170~180℃。全体の収率86%)。

Ⅱ) N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(21.4g, 0.18モル)を無水ジメチルホルムアミド中の上記生成物(2.4g, 51ミリモル)の懸濁液に加え、この混合物を18時間攪拌した。次にジメチルホルムアミドを真空下(T<40℃)で蒸発させ、残渣をトルエン(100ml×2)に2回採り入れた。生じた油をヘキサン(250ml)に採り入れ、攪拌しながら30分間溶解した。伊通し、伊液を濃縮乾燥させた際、融点118~121℃を有する変態化合物(2.37g)が得られた。

R) 8-メルカプト-アデノシン2', 5',

#### 5'-トリアセテート

無水酢酸(11.4ml, 約120ミリモル)をピリジン(60ml)中の8-メルカプト-アデノシン(6g, 20ミリモル)の溶液に加え、生じた混合物を室温で16時間攪拌した。これにメタノール(50ml)を加え、この混合物を蒸発乾燥させた。油状の残渣を濃NH<sub>4</sub>OH(5ml)/水(100ml)に採り入れ、エチルエーテル(100ml)で洗浄した。pH値を4にし、水相を酢酸エチル(2×100ml)で抽出した。合成した酢酸エチル抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾燥させ、変態化合物4.5gを得た。

S) 8-メルカプト-2', 5'-O-イソプロピリデン-アデノシン5'- (5, 4, 5-トリメトキシ)ベンゾエート

無水p-トルエンスルホン酸(65.7ミリモル)をアセトン(125ml)中の8-メルカプト-アデノシン(5g, 16.5ミリモル)の溶解された懸濁液に加え、混合物を室温で2-1/2時間攪拌した。次にこの懸濁液を水(50ml)中の

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9g, 65.7ミリモル)の溶液に注いだ。pH値をNaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>の添加によつて4に調節し、混合物を伊通し、過剰量のアセトンを蒸発させた。次に水溶液を酢酸エチル(5×200ml)で抽出し、有機抽出液を合成し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、少量に濃縮した。冷却した際、8-メルカプト-2', 5'-O-イソプロピリデン-アデノシン(4.5g)が晶出した。上記生成物5g(88.4ミリモル)を塩化メチレン(50ml)及び新しく蒸留したピリジン(10ml)の混合物中に懸濁させた。得られた懸濁液に4-ジメチルアミノピリジン(100mg)を加え、次に0℃乃至10℃間の温度に保持しながら、これに塩化メチレン(10ml)中の3, 4, 5-トリメトキシ-ベンゾイルクロライド(2.25g, 8.7ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩放置し、次にメタノール(10ml)を加えた。室温で30分後、反応混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウムで中和し、水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濃縮乾燥させた。残渣をト

ルエンから結晶させ、変態化合物2.5gを得た。

予期した如く、本発明の化合物は抗過脂肪血症活性を有している。更に詳細には、本発明の化合物は、多少目立つてHDL(高密度脂蛋白質)に影響を及ぼすことなく、または増加もさせずに、VLDL(極低密度脂蛋白質)及びLDL(低密度脂蛋白質)の血漿濃度を減少させる際に活性であることを示した。

過脂蛋白質血症(Hyperlipoproteinaemia)は臨床的現われとして、病因、予後及び治療に対する反応とは異なる病気の異種群の徴候である。公知の如く、異なるタイプの過脂蛋白質血症は血漿において循環する異なるタイプの脂蛋白質に左右され、この脂蛋白質は、遊離脂肪酸を除いて、全ての脂質(特に、リン脂質及び脂肪酸エステルの少量を有するコレステロール及びトリグリセリド)が組成、大きさ及び密度の異なる蛋白質と鉛体を形成し、血液脂蛋白質として、血漿において循環する。

しかしながら、最も常習的な過脂蛋白質血症は

低密度脂蛋白質(VLDL及びLDL)の濃度増加によつて特徴づけられることが知られている。

更に、一方では、血漿中のコレステロール濃度(これは血漿中の全コレステロールの60~75%がこの脂蛋白質と共に通常移動するために、血漿中のLDL濃度と極めて相互に関連する)及び冠状心臓疾患の発生間の組合せに対する意味不明な証拠があり[サーキュレーション(Circulation)、58、3~19頁(1978)]、他方では、HDLの血漿濃度及び冠状心臓疾患の危険率間の否定的相互関係が示されている[アム・ジエイ・メド(Am. J. Med., 62、704~714頁(1977))]。

従つて、本発明の化合物の如く、HDLの濃度に影響を及ぼすことなく、またはこれを増加させずに、VLDL及びLDLの濃度を降下させる抗過脂蛋白質症剤(antihyperlipoproteinemic agent)は過脂血症の治療において更に進歩を遂げることが明白である。

殊に、本発明の化合物の抗過脂血症活性を、

増加、ベースラインよりも約8~10倍の総コレステロール増加を示し、一方、HDLに結合したコレステロールは正常値の1/3に減少したことを示した。

本発明の化合物の経口的抗過脂血症活性を評価するために、8日目から開始して12日目まで合計5回の投与を続けて薬理学的処置を行った。第4回目を投与して2時間後、動物からの少量の血液試料を分析し、トリグリセリド類を決定した。次にあらかじめ24時間断食させた動物を、第5回目を投与して2時間後に殺したでこの時点で、血液抽出に加えて、肝臓を、可能なエパトメガリー(epatomegaly)の予備的指標として、そしてさらに可能な分析のために抽出し、その重量を測定した。トリグリセリド類を測定するため、並びに総コレステロールを決定するため、市販の酵素診断試験を用いた。コレステロールと結合したHDLを測定するために、脂蛋白質の分別沈殿を塩化マグネシウム溶液及びリントングステン酸によつて行った。

部屋の光線を12時間周期で操作して、周囲温度21±1℃及び相対湿度60%で一匹づつ飼育した実験開始時体重約150gの雄C. D. ラット[チャールス・リバー(Charles River)]を用いて、ラットにおいて試験した。

動物を次の組成を有する飼養マス・ダイエット(Math diet) [シルトリ・スイー・アール(Sirtori C. R.)等、アテロスクレロシス(Atherosclerosis)、30、45~46頁(1978)]を任意に供給することによつて、過脂血症にした：

水素添加したやし油	24%
コレステロール	1%
コール油	1%
カゼイン及びビタミン類	20%
硫酸塩	4%
トウモロコシ油	1%
スクロース	49%

実験期間を12日間に定め、その後、対照動物はベースラインよりも約3~4倍のトリグリセリ

本発明の或る代表的な化合物に対して次の第1表に示した結果は、水性0.5%カルボキシメチルセルローズを5ml/4p.o./ダイエットの投薬量で投与した過脂血症対照からの多変化として表わした。試験化合物を溶解させるために、同様な賦形剤を用い、このものを200mg/4p.o./ダイエットの投薬量で投与した。

第1表

下記実施例中の化合物	トリグリセリド	総コレステロール	HDL	肝臓の重量
1	-22	-45	+44	-5
2	-26	-28	+27	+5
5	-8	+3	-5	0
4	+5	-15	+22	-5
5	-15	-28	-5	+1
6	-21	-19	+5	-2
7	+7	-18	+29	-2
8	-10	-46	+75	-7
22	-28	-28	+46	-7

更に本発明の化合物は極めて低い毒性を有している。更に詳細には、水性5%カルボキシメチルセルローズ中の化合物の即座懸濁液をマウスに投与(1000mg/kg)して行つた予備試験は毒性作用を示さなかつた。最後に、行動試験[イルウィング試験(Irwing test)]を本発明の化合物について盲検試験で行い、1000mg/kgの投与量で観察した動物の行動においてなんら変態を示さなかつた。

抗過脂肪血症剤として使用する際に、本発明の化合物を好ましくは経口的に投与する。従つて、新規化合物を経口用途としてカプセル剤、錠剤、被覆した錠剤、粉剤或いは溶液もしくは懸濁液として投与することができる。

錠剤及びカプセル剤には、活性成分に加えて、普通の添加物、例えばバインダー、例えばゼラチン、ソルビトール、ポリビニルピロリドン及びトラガカント；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール及びシリカ；崩解剤、例えばポテト澱粉または適当な湿

潤剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム；並びに不活性充填剤、例えばラクトース、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンを含ませることができる。

また錠剤を当該分野において公知の普通の方法によつて糖-被覆することができる。経口用途に対する液体調製物は水性または油性媒体中の懸濁液または溶液の形態、乳液、シロップ、エリキシルの形態であることができるか、或いは該調製物は、使用直前に適当な水性または油性賦形剤と混合する粉剤として提供することができる。かかる液体調製物には普通の添加物、例えば懸濁剤、例えばソルビトール、メチルセルローズ、ヒドロキシエチルセルローズ、水素添加した食用油、例えばアーモンド油及びやし油、ポリエチレングリコールまたはエチルアルコール；並びに保存剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸を含ませることができる。

抗過脂肪血症の処置に対して投与する投与量は、殊に用いる化合物、処置する患者の体重及び処置

する特定の症状に依存する。

典型的には、1日当りの経口投与量は、2~4回に分けて、活性化合物100乃至2000mg間の範囲であることができる。好ましくは活性成分50~99%を含有する固体または液体組成物は、一般に投与単位当り活性成分約200~500mgを含有するであろう。

特許出願人 ジエレル・ソチエタ・ペル・アチオニ

代理人 弁理士 小田 島 平 吉



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**